

**Pränataler Einfluss flüchtiger organischer Verbindungen
(VOC) durch Renovierungsarbeiten während der
Schwangerschaft auf die Entstehung obstruktiver
Atemwegserkrankungen im frühen Kindesalter**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.
an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von: Annegret Weller

Geburtsdatum: 23.05.1984 / Geburtsort: Rodewisch

angefertigt an der Universität Leipzig, Institut für Immunologie Leipzig

Betreuer: Prof.Dr.med. Ulrich Sack

Ko-Betreuer: Dr. Dr. Ulrich Franck, Helmholtz Zentrum für Umweltforschung
Leipzig und Prof. Dr. med. Michael Borte, Klinikum St. Georg gGmbH Leipzig,
ImmunDefektCentrum

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrads vom: 19.07.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
Abkürzungsverzeichnis.....	3
1. Einleitung.....	4
1.1. Die LiNA-Studie.....	4
1.2. Der Einfluss der Innenraumluft auf die kindliche Gesundheit.....	6
1.3. Flüchtige organische Verbindungen als Bestandteil der Innenraumluft.....	7
1.4. Gesundheitliche Effekte durch VOC.....	7
1.5. Innenraumbelastung durch VOC und Auswirkungen auf das Immunsystem.....	9
1.6. Relevanz des Expositionszeitpunktes.....	9
1.7. Schlussfolgerungen und weiterer Forschungsbedarf.....	10
2. Publikation.....	12
3. Zusammenfassung.....	21
4. Literaturverzeichnis.....	24
5. Anlagen.....	27
Erklärung über eigenständige Abfassung der Arbeit.....	28
Spezifizierung des eigenen Beitrags.....	29
Lebenslauf.....	33
Danksagung.....	35

Abkürzungsverzeichnis

CI	Konfidenzintervall
IgE	Immunglobulin E
IL-4	Interleukin-4
Il-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
IL-10	Interleukin-10
IL-12	Interleukin-12
INF- γ	Interferon-gamma
LARS	L eipzig A llergy High R isk Children S tudy
LiNA	L ebensstil und Umweltfaktoren und deren Einfluss auf das N eugeborenen- A llergierisiko
LISA	L ifestyle I mmune S ysteme A llergy (Einfluss von Lebensbedingungen und Verhaltensweisen auf die Entwicklung von Immunsystem und Allergie im Ost-West Vergleich)
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
OR	Odds Ratio
RANTES	Regulated upon Activation, Normal T- Cell Expressed and Presumably Secreted
SSW	Schwangerschaftswochen
SVOC	semivolatile organic compounds
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
Treg	regulatorische T-Zellen
Th1-Zellen	T-Zellen vom Typ 1
Th2-Zellen	T-Zellen vom Typ 2
VOC	volatile organic compounds

1. Einleitung

1.1. Die LiNA-Studie

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer umweltepidemiologischen Mutter-Kind Studie. Die LiNA-Studie (Lebensstil und Umweltfaktoren und deren Einfluss auf das Neugeborenen-Allergierisiko) soll die Frage klären, inwieweit bestimmte Umweltbelastungen und Lebensbedingungen schon während der Schwangerschaft und im weiteren Entwicklungsverlauf des Kindes Einfluss auf eine spätere Krankheitsentstehung nehmen können. Für die Ableitung präventiver Strategien und der Erarbeitung diagnostischer und therapeutischer Massnahmen ist es ein Anliegen der LiNA-Studie sensible Zeitfenster zu definieren, in denen eine Exposition mit Umweltfaktoren, insbesondere mit Chemikalien die Reifung des Immunsystems und die Immunregulation so verändern, dass sie die Entstehung von Erkrankungen im Kindesalter beeinflussen.

Den größten Teil des Lebens verbringen wir in Innenräumen [1]. Hier ist das Individuum Allergenen und Luftschadstoffen, die potentielle Risikofaktoren für allergische Erkrankungen sein können, ausgesetzt. Hinzu kommen natürliche und anthropogene Belastungen der Außenluft wie z. B. durch Kraftfahrzeugabgase, Feinstaub oder Pollen. Aus früheren Studien ist bekannt, dass die pränatale Expositionen mit Luftschadstoffen zu Asthma, obstruktiven Atemwegserkrankungen oder einer verminderten Lungenfunktion beim Kind führen können [27], bekannt ist auch, dass unmittelbare Innenraumexpositionen gegenüber Luftschadstoffen potentieller Risikofaktoren für die Entstehung von allergischen Erkrankungen sind [7].

Für LiNA wurden zwischen Juli 2006 und August 2008 insgesamt 629 Mutter- Kind Paare durch das Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung (damalige Studienleiter Prof. Dr. O. Herbarth und Dr. I. Lehmann) in Zusammenarbeit mit dem Städtischen Klinikum „St. Georg“ (Prof. Dr. M. Borte) rekrutiert. Um eine möglichst homogene Studienpopulation zu erzielen, wurden Frühgeborene, Neugeborene mit schweren postnatalen Infektionen, Kinder, deren Mütter an chronischen Erkrankungen litten oder unter Dauermedikation standen, und Kinder nichtdeutscher Abstammung ausgeschlossen. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und wurde von der deutschen Ethikkommission der Universität Leipzig anerkannt. Die angehenden Mütter wurden im Rahmen der Feindiagnostik in der 20. Schwangerschaftswoche mit dem Anliegen der LiNA-Studie vertraut gemacht und konnten zu diesem frühen Zeitpunkt eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie abgeben. In der 34. SSW erhielten sie den ersten Fragebogen, in dem sie Auskunft über den Lebensstil der Familie, Expositionen gegenüber potentiellen Risikofaktoren wie Zigarettenrauch, Schimmel, Lärm und Renovierungsarbeiten gaben

und ihre aktuelle Wohnsituation erläutern sollten. Zusätzlich wurde der Gesundheitsstatus der Eltern und möglicher Geschwister erfasst, vor allem hinsichtlich atopischer Erkrankungen. Als dritte Kategorie wurden die aktuelle Lebenssituation, der berufliche Werdegang und das Haushaltseinkommen abgefragt. Um Hinweise auf den mütterlichen Allergie- und Immunstatus zu erhalten, wurde den Müttern zusätzlich Blut abgenommen. Die Untersuchung beinhaltete die Bestimmung von Immunglobulin E (IgE) bzw. spezifischer Immunglobuline und des T-Zell Status. Außerdem wurden metabolische Enzyme, inflammatorische Zytokine (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α u. a.) und Chemokine (MCP-1, Eotaxin, RANTES u. a.) nachgewiesen und eine Detektion zu möglichen genetischen Polymorphismen durchgeführt, die ursächlich für die eigene und die kindliche Suszeptibilität sein könnten. Um Aussagen über eine Exposition mit potentiell gesundheitsbeeinflussenden Stoffen zu erhalten, erhielten die Schwangeren in der 34. SSW ein Passivsammler für flüchtige und halbflüchtige organische Verbindungen (VOC und SVOC), der nach einer Messperiode von 2 Wochen Auskunft über die Innenraumbelastung geben sollte. Eine Urinprobe sollte durch den Nachweis spezifischer Metabolite die externe Belastungssituation der Mutter hinsichtlich einer Wohnungsrenovierung und des Rauchens näher bestimmen. Zur Komplementieren der Expositionsmessung, wurden darüber hinaus Staub- und Luftproben aus der Wohnung entnommen und eine Lärmmessung durchgeführt. Psychosoziale Stressfaktoren konnten über bekannte Stressmarker, wie Neuropeptide, in einer Speichelprobe der Mutter identifiziert werden. Bei der Geburt des Kindes wurde anhand des Nabelschnurblutes der Immun- und Allergiestatus des Kindes bestimmt, der im Anschluss jährlich durch eine Blutentnahme beim Studienarzt im Städtischen Klinikum „St. Georg“ wiederholt untersucht wurde. Außerdem erfolgten ab dem 1. Geburtstag des Kindes Fragebogenerhebungen zu atopischen Erkrankungen, Infektionen, Allergierisikofaktoren und potentiellen externen Belastungsfaktoren. Auch bei der Mutter wurde jährlich Blut entnommen und auf die bekannten Parameter untersucht, ebenso wurden Urinproben analysiert.

VOC-Messungen wurden in der 7. Lebenswoche und im 3., 12., 24., 36. und 48. Lebensmonat nach einem Sammelzeitraum von jeweils 4 Wochen durchgeführt. Zeitgleich entnahmen Studienmitarbeiter während ihrer Hausbesuche Luft- und Staubproben, die auf eine Belastung mit Schimmelpilzen analysiert wurden. Die hier genannten Befragungen und Analysen wurden im Rahmen der LiNA Studie auch nach dem 4. Lebensjahr des Kindes weitergeführt. Dadurch wurde ein kontinuierlicher Untersuchungszeitraum gewährleistet, in dem gesundheitliche Effekte für das Kind nach einer Langzeitexposition eruiert werden können. Von den ursprünglich 629 in Leipzig rekrutierten Teilnehmern nahmen im 1. Lebensjahr noch 599 Mütter und 606 Kinder an der Studie teil. Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf 465 Mutter-Kind Paare.

Welche Rolle die Belastung mit externen Faktoren beim Auftreten bestimmter Erkrankungen im Kindesalter spielt, soll in der vorliegenden Dissertation untersucht werden. Dabei liegt das Hauptaugenmerk auf der Innenraumbelastung mit Schadstoffen aus Renovierungsarbeiten wie Malern, dem Verlegen von neuen Fußböden oder dem Aufstellen neuer Möbel. Die vorangegangenen Studien des Helmholtz-Zentrums für Umweltforschung LISA (Lifestyle Immune Systeme Allergy) bzw. LARS (Leipzig Allergy High-Risk Children Study) lieferten zahlreiche Hinweise darauf, dass das kindliche Immunsystem neben der mütterlichen Prägung auch durch Umweltfaktoren beeinflusst wird. Insbesondere konnten sie belegen, dass es unmittelbare Zusammenhänge zwischen dem Renovieren der Wohnung und nachweisbaren Veränderungen des kindlichen Immunsystems gibt [3- 7]. Eine Ursache davon könnte das Freiwerden flüchtiger organischer Verbindungen (VOC) sein, die bei Raumtemperatur in die Atmosphäre gelangen und letztlich zu Atemwegssymptomen führen können. Ein Ziel dieser Dissertation besteht darin, die oben genannten Zusammenhänge vor allem in Bezug auf obstruktive Atemwegserkrankungen bei einjährigen Kindern weiter zu klären. Erkenntnisse darüber, zu welchem Zeitpunkt der Kindesentwicklung Umweltbelastungen weitreichende Gefahren für den kindliche Organismus darstellen, stellt eine bedeutende Grundlage für Präventionsansätze dar. Im Folgenden werden die gesundheitlichen Effekte bei Kindern durch Innenraumbelastung nach Renovierungsaktivitäten detailliert dargestellt.

1.2. Der Einfluss der Innenraumluft auf die kindliche Gesundheit

Die weltweite Zunahme der Inzidenz von allergischen Erkrankungen und Asthma hat dazu geführt, dass Umweltbelastungen durch chemische Schadstoffe und biologische Noxen wie Schimmelpilze und Hausstaubmilben als potentielle Risikofaktoren in den Mittelpunkt der Forschung gerückt sind [8]. Kinder verbringen einen großen Teil ihrer Zeit in der Wohnung [1]. Deshalb wird gerade hier eine wichtige Schadstoffquelle vermutet, die gesundheitliche Schäden hervorrufen oder Allergien auslösen kann. Renovierungsaktivitäten wie Malern, das Verlegen eines neuen Fußbodens oder das Aufstellen neuer Möbel führt zu erhöhten Konzentrationen von Schadstoffen im Innenraum [9-11]. Diese Mehrbelastung durch chemische Noxen hat unmittelbare Auswirkungen auf die Gesundheit, wobei unter anderem Irritationen der Augen, der oberen und unteren Atemwege, Kopfschmerzen, Übelkeit, Dyspnoe und Epistaxis auftreten können [12]. Kinder sind eine besondere Risikogruppe, da ihre Lungen die vollständige Funktionsfähigkeit erst mit dem 6. bis 8. Lebensjahr erreichen. Sie haben außerdem eine höhere Ventilationsrate, wodurch mehr Schadstoffe in das Respirationssystem gelangen können. Hinzu kommt das noch unreife Immunsystem, das noch nicht in der Lage ist, den Organismus effektiv von toxischen Einflüssen zu befreien.

Diese Bedingung erhöht vor allem im frühen Kindesalter die Wahrscheinlichkeit, dass eine Exposition mit Luftschadstoffen zu akuten Atemwegssymptomen, Asthma oder vermehrten Atemwegsinfektionen führen kann [33]. Es ist noch wenig darüber bekannt, inwieweit die fetale Entwicklung durch externe Belastungen der Mutter beeinflusst wird. Zu diesem Zeitpunkt ist das physiologische Lungenwachstum des Fötus besonders empfindlich gegenüber Störungen. Wenn die Mutter gerade in dieser kritischen Phase Luftschadstoffen ausgesetzt ist, kann die spätere Funktionsfähigkeit der kindlichen Lunge negativ beeinflusst werden, wodurch sowohl Allergien als auch Asthma entstehen können [13-14 ; 33-34].

1.3. Flüchtige organische Verbindungen als Bestandteil der Innenraumluft

Ein wichtiger organischer Bestandteil der Raumluft sind die sogenannten flüchtigen organischen Verbindungen (VOC; *Volatile Organic Compounds*). Hierbei handelt es sich um gas- und dampfförmige Stoffe organischen Ursprungs, wie Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Aldehyde und organische Säuren. Viele Lösungsmittel, Flüssigbrennstoffe und andere synthetisch hergestellte Stoffe können als VOC auftreten, sie können bei Fäulnis- oder Abbauprozessen gebildet werden, sind Teil von Kraftfahrzeugabgasen und entweichen bei industriellen oder technischen Abläufen als Nebenprodukt. Zu den wichtigsten Innenraumquellen für VOC gehören Baumaterialien und Produkte der Innenausstattung, wie beispielsweise Fußboden-, Wand- und Deckenmaterialien, Farben, Lacke, Klebstoffe, Möbel oder Dekormaterialien. Sie entstehen entstehen nach der Anwendung von Reinigungs- und Pflegeprodukten und sind Bestandteil des Tabakrauchs. Bei Verdunstungs- oder Trocknungsprozessen entweichen VOC in großen Mengen in die Umgebungsluft oder sie werden kontinuierlich emittiert. 20-30% der künftigen Eltern renovieren während der Schwangerschaft ihren Wohnraum, sie streichen Wände, verlegen neuen Fußboden oder stellen neue Möbel auf. In neu renovierten Wohnungen konnte man in vorangegangenen Studien einen deutlichen Konzentrationsanstieg von VOC nachweisen [2].

1.4. Gesundheitliche Effekte durch VOC

Zahlreiche Studien haben den Zusammenhang zwischen Atemwegssymptomen und der Belastung mit flüchtigen organischen Verbindungen untersucht [11; 15-16]. In einer früheren Studie des Helmholtz-Zentrums für Umweltforschung fanden Diez et al. eine signifikante Korrelation zwischen der Exposition mit VOC und Atemwegsinfektionen bei einjährigen Kindern. Auch bei 6 Wochen alten Kindern, bei denen die Eltern die Wohnung während der Schwangerschaft renoviert hatten, zeigte sich ein höheres Risiko, Infektionen der unteren Atemwege zu entwickeln. Diese Renovierungsmaßnahmen beinhalteten das Verlegen eines neuen Fußbodens und Malerarbeiten bzw. eine

Kombination aus beiden Aktivitäten [7]. Bei den gleichen Kindern verzeichnete man eine Zunahme der Häufigkeit von Atemwegsinfekten bei einer erhöhten Styrol-Konzentration über $2\mu\text{g}/\text{m}^3$. Styrol gehört zu den aromatischen VOC, die beim Menschen Atemwegsreizungen und Augenirritationen auslösen können. Fischhäder et al. [17] untersuchten den Effekt einiger ausgewählter VOC unter *in vitro* Bedingungen. Dafür wurden Lungenepithelzellen mit ausgewählten VOC für 20 h inkubiert und die Freisetzung von proinflammatorischer und inflammatorischen Chemokinen bzw. Zytokinen wurde analysiert. Die aromatischen VOC Styrol, m- und p-Xylol und Ethylbenzol verursachten einen Anstieg der Konzentration von MCP-1. MCP-1 ist ein Molekül, das Entzündungszellen im Körper aktiviert, die Ausschüttung von Histamin aus basophilen Zellen induziert und an allergischen Reaktionen beteiligt ist. Gerade bei Patienten mit Asthma und Allergien finden sich höhere Konzentrationen von MCP-1 im Blut [18]. Eine weitere Arbeit von Diez et. al. [19] zeigte, dass Renovierungsmaßnahmen im ersten Lebensjahr eines Kindes das Risiko bei atopischen Kindern erhöht, an obstruktiver Bronchitis zu erkranken bzw. obstruktive Atemwegserkrankungen zu entwickeln. Ein analoges Ergebnis fand man auch für das zweite Lebensjahr. Gerade Fußboden scheint eine wichtige Schadstoffquelle zu sein. Eine russische Querschnittsstudie deckte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Verlegen von Linoleumfußboden bzw. Teppichfußboden und dem Auftreten giemender Atmung bzw. allergischer Symptome bei Schülern im Alter von 8 bis 12 Jahren auf. Giemen ist ein typisches Atemnebengeräusch bei bronchialer Obstruktion und kann ein Hinweis auf die mögliche Ausbildung einer asthmatischen Erkrankung sein. Auch Rumchev et al. [21] gingen der Frage nach, ob eine mögliche Ursache für die Zunahme der Asthmaprävalenz im Kindesalter auf Veränderungen des Wohnumfelds zurückgeführt werden kann. Sie untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Asthma bei Kindern und den VOC-Konzentrationen in der häuslichen Umgebung. Innerhalb einer Fall-Kontroll-Studie verglichen sie dafür Kinder zwischen 6 Monaten und 3 Jahren. Eine Gruppe erkrankte an Asthma, während die andere vollkommen gesund blieb. Die Forscher konnten belegen, dass die kranken Kinder in ihrer Wohnumgebung viel höheren VOC-Belastungen ausgesetzt waren, als die gesunden Kinder. Im Einzelnen zeigte sie eine Risikoerhöhung für Asthma bei einer Exposition mit Benzol, Toluol und Ethylbenzol. Bei einem zehnfachen Anstieg der Konzentrationen von Toluol und Benzol verdoppelte bis verdreifachte sich sogar das Asthmarisiko.

1.5. Innenraumbelastung durch VOC und Auswirkungen auf das kindliche

Immunsystem

Es wird vermutet, dass VOC Entzündungsreaktionen der Atemwegschleimhäute auslösen können und so zu respiratorischen Symptomen führen. Wieslander et al. fanden erhöhte Werte von Entzündungsmarkern in der nasalen Lavage bei den Personen, die in neurenovierte Wohnungen eingezogen waren [22]. Das Auftreten von asthmatischen Beschwerden und allergischen Symptomen nach Renovierungsmaßnahmen lässt auf einen systemischen Effekt durch Innenraumschadstoffe schließen. Eine allergische Immunlage entwickelt sich bei einem Ungleichgewicht des Th1-Th2-Zellsystems in Richtung der Th2-Immunantwort. Th2-Zellen sezernieren eine Vielzahl von Zytokinen, die eine Bildung von Antikörpern in B-Lymphozyten auslösen. Das Leitzytokin IL-4 bewirkt zusammen mit IL-13 einen Antikörper-Klassenwechsel in Richtung des IgE. Die Th1-Zellen aktivieren das zelluläre Immunsystem durch eine Abgabe von INF- γ . Die Veränderung in der Konzentration bekannter Entzündungsmarker im Blut nach einer Innenraumrenovierung untersuchte bereits die LISA-Studiengruppe. Lehmann et al. [23] detektierten eine signifikante Abnahme der INF- γ sezernierenden Th1-Zellen nach der Innenraumrenovierung während der Schwangerschaft. Eine Zunahme inflammatorischer Marker verzeichneten Herberth et al. [24]. In dieser Veröffentlichung fand man signifikant höhere Konzentrationen der Entzündungsparameter IL-6, IL-8 und TNF- α im Blut 6-jähriger Kinder, deren Eltern während der Schwangerschaft einen neuen Fußboden verlegt, Wände gestrichen und neue Möbel aufgestellt hatten. Insbesondere das Teppichverlegen konnte einen signifikanten Anstieg von Entzündungsmarkern hervorrufen (IL-6, IL-8, TNF- α und MCP-1).

1.6. Relevanz des Expositionszeitpunktes

Es ist bekannt, dass die Umgebung der werdenden Mutter einen wichtigen Einfluss auf die spätere Gesundheit des Kindes hat. Eine permanente Luftverschmutzung schadet dem ungeborenen Kind- ein vermindertes Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit oder eine intrauterine Wachstumsretardierung sind bekannte Folgen [25-26]. Diese Erkenntnisse führen zur Frage, inwieweit Luftschadstoffe transplazentar in den fetalen Kreislauf gelangen, permanente Schäden anrichten und die Organentwicklung in ihrer sensiblen Phase stören können. Obstruktive Atemwegserkrankungen könnten Ausdruck einer gestörten Lungenfunktion sein, die auf eine pränatale Belastung mit Umweltgiften zurückzuführen ist. Frühere Studien belegen die negativen Auswirkungen einer pränatalen Exposition mit Schadstoffen aus Tabakrauch und Feinstaub auf die respiratorische Gesundheit des Kindes [27- 29]. Jedrychowski et al. untersuchten 176

Kinder, deren Mütter in der Schwangerschaft nicht geraucht hatten. Bei spirometrischen Messungen fiel eine signifikante Abnahme der Lungenvitalkapazität bei den Kindern auf, deren Mütter in der Schwangerschaft den höchsten Konzentrationen an Feinstaub ausgesetzt waren. Die verminderte Lungenfunktion kann die Folge einer gestörten Lungenentwicklung durch die Belastung mit Feinstaub sein, wobei fetale pulmonale Wachstumsprozesse durch Sauerstoff- und Nährstoffmangel negativ beeinflusst wurden. Toxine aus der Umgebungsluft oder der Nahrung können durch den mütterlichen Blutkreislauf die Plazentaschranke passieren und so dem Fötus direkt schaden. Man nimmt an, dass auch flüchtige organische Verbindungen dieses Potential besitzen und beim Feten eine negative Immunantwort auslösen können. Aufbauend auf dieser Hypothese entstand die Arbeit von Lehmann et al. [30]. Dabei wurde das Nabelschnurblut von Neugeborenen auf inflammatorische Zytokine analysiert und mit den VOC-Messungen aus der elterlichen Wohnung verglichen. Die Ergebnisse bestätigen die Vermutung. Eine VOC-Belastung veränderte die T-Zell Zytokin-Sekretion im Nabelschnurblut nachweislich. Eine Exposition mit den VOC Naphthalin und Methylcyclopentan führte zu einem Anstieg der IL-4 produzierenden Th2-Zellen. Außerdem identifizierte man einen Abfall der INF- γ produzierenden Th1-Zellen nach der Exposition mit Tetrachlorethylen. Die Unfähigkeit der Nabelschnur T-Zellen, INF- γ zu produzieren, und das gleichzeitige Überwiegen des Th2-Zytokin-Profiles können so als Risikofaktoren für das spätere Auftreten von allergischen Erkrankungen angesehen werden [31-32].

1.7. Schlussfolgerung und weiterer Forschungsbedarf

Es bedarf noch weiterer Untersuchungen auf dem Gebiet pränataler Prägung kindlicher Gesundheit durch Umwelteinflüsse. Externe Insulte führen möglicherweise zu einer gestörten Organmorphogenese. Außerdem scheint auch die Entwicklung des kindlichen Immunsystems stark abhängig von der Außenwelt zu sein, sodass schon hier entscheidende Weichen für die spätere Immunlage des Kindes gestellt werden können. Unbestritten ist die große Bedeutung einer elterlichen Aufklärung über potentielle Risikofaktoren für die Gesundheit ihres Kindes. Baumaterialien, Reinigungsmittel, Farben oder Möbel sind bekannte VOC-Quellen, unbekannt bleibt jedoch, welche Verbindungen vorrangig emittiert werden und in welchen Konzentrationen. Gerade deshalb sollten potentiell gefährdete Personen motiviert werden, diese Quellen zu meiden oder die Expositionslast zu mindern. Durch Veröffentlichungen von Informationen über potentielle Gesundheitsrisiken soll das Interesse der Allgemeinheit geweckt und ein verantwortungsbewusster Umgang mit Schadstoffen erreicht werden. Gerade Ärzte oder Schwangerschaftsberatungsstellen könnten diese dringliche Präventionsarbeit übernehmen. Aufgrund des hier gefundenen Zusammenhanges

zwischen Wohnraumrenovierung und frühkindlichem Giemen besteht eine einzigartige Möglichkeit zur Intervention, die von den Eltern genutzt werden kann. Eine Expositionsprophylaxe im Wohnumfeld sollte vor allem bei den Familien beachtet werden, bei denen atopische Erkrankungen bekannt sind. Durch dieses Wissen könnten die Inzidenz dieser Erkrankungen gesenkt und zahlreiche, die Familien stark belastende Arzt- und Krankenhausvorstellungen im Kleinkindalter vermieden werden.

2. Publikation

Environment International 73 (2014) 393–401



Contents lists available at ScienceDirect

Environment International

journal homepage: www.elsevier.com/locate/envint



Prenatal VOC exposure and redecoration are related to wheezing in early infancy



Ulrich Franck^{a,1}, Annegret Weller^{a,e,1}, Stefan W. Röder^a, Gunda Herberth^b, Kristin M. Junge^b, Tibor Kohajda^c, Martin von Bergen^{c,d,f}, Ulrike Rolle-Kampczyk^{c,d}, Ulrike Diez^g, Michael Borte^g, Irina Lehmann^{a,b,*}, for the LiNA Study Group

^a Helmholtz Centre for Environmental Research - UFZ, Core Facility 'Studies', Leipzig, Germany

^b Helmholtz Centre for Environmental Research - UFZ, Department of Environmental Immunology; Leipzig, Germany

^c Helmholtz Centre for Environmental Research - UFZ, Department Metabolomics; Leipzig, Germany

^d Helmholtz Centre for Environmental Research - UFZ, Department of Proteomics; Leipzig, Germany

^e University of Leipzig, Faculty of Medicine, Leipzig, Germany

^f Department of Biotechnology, Chemistry and Environmental Engineering, Aalborg University, Denmark

^g Children's Hospital, Municipal Hospital Klinikum St. Georg, Leipzig, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 February 2014

Accepted 20 August 2014

Available online 18 September 2014

Keywords:

Childhood

Prenatal exposure

Wheezing

Volatile organic compounds

Redecoration

ABSTRACT

Redecoration of dwellings is a common behavior of expecting parents. Former studies gave evidence that early childhood exposure to volatile organic compounds (VOC) resulting from renovation activities may increase the risk for wheeze in infants.

Objectives: The aim of the present study was to evaluate the impact of prenatal exposure on early wheeze and to identify sensitive time windows.

Within the LiNA birth cohort study data on renovation activities and respiratory outcomes were assessed via questionnaires during pregnancy and at children's age of one. At both timepoints, also indoor VOC concentrations were measured. The associations were studied by logistic regression analysis.

Floor covering during pregnancy contributed to an increased risk for physician treated wheeze (adjusted odds ratio OR = 5.20, 95% confidence interval 1.8–15.2) during the first 12 months after birth in particular in children with an atopic predisposition. Thereby, wall-to-wall-carpet, PVC material, and laminate were the flooring materials which showed the strongest adverse associations. Floor covering was associated with enhanced concentrations of VOCs in the apartments. For the VOCs styrene, ethylbenzene, octane, 1-butanol, tridecane, and o-xylene, a significant association was found to the occurrence of wheezing symptoms. In contrast to pregnancy, exposure during the first 12 months after birth showed less detrimental associations. Only the association between wheezing and styrene as well as between wheezing and PVC flooring remained significant for exposure after birth.

Redecoration during pregnancy, especially changing floor materials, increases the risk for respiratory diseases in early childhood and should therefore be avoided at least in families with a history of atopic diseases.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Several lines of evidence support the concept of fetal programming and very early life events in the development of wheezing and asthma (Eyers et al., 2011; Kim et al., 2008; Lannero et al., 2006; Litonjua

et al., 2006; Magnusson et al., 2006; Robison et al., 2012; Zhao et al., 2013). Maternal smoking during pregnancy or exposure to environmental tobacco smoke were consistently found to be related to different wheeze or asthma phenotypes in infancy (Gehring et al., 2006; Gilliland et al., 2001; Moshhammer et al., 2006; Tsai et al., 2010). Furthermore, previous studies have reported associations between prenatal exposure to specific air pollutants and asthma, wheeze or lung function abnormalities later in children's life (Henderson et al., 2008; Jedrychowski et al., 2010).

Redecoration of dwellings is a common behavior of expecting parents. In Germany, two-thirds of the families report on painting, floor covering, and setting-up new furniture during pregnancy (Herberth

Abbreviations: LiNA, Lifestyle and Environmental Factors and their Influence on Newborn Allergy risk birth cohort study; VOC, volatile organic compounds.

* Corresponding author at: Helmholtz Centre for Environmental Research – UFZ, Permoserstrasse 15, 04318 Leipzig, Germany. Tel.: +49 341 235 1216.

E-mail address: irina.lehmann@ufz.de (I. Lehmann).

¹ Both authors contributed equally.

et al., 2013; Lehmann et al., 2002b). Such activities contribute to increased indoor VOC concentrations (Ernstgard et al., 2007; Herbarth and Matysik, 2010; Schlink et al., 2010; Wieslander et al., 1997; Wilke et al., 2004). Indoor VOC exposure is known to impair respiratory health (Ernstgard et al., 2007; Jensen et al., 2001; Lehmann et al., 2008; Venn et al., 2003) and to increase the risk for the occurrence of wheezing of infants, school children, and adults (Diez et al., 2000; Ernstgard et al., 2007; Lehmann et al., 2001; Pappas et al., 2000; Wieslander et al., 1997).

The aim of the present study was to evaluate the impact of prenatal compared to postnatal redecoration and associated VOC exposure on early respiratory outcomes. Enrolled in a prospective mother–child study (LINA) we examined associations between redecoration activities, VOC exposure and disease outcomes. By comparing the effects resulting from pre- and early postnatal exposures, we want to answer the question on the most sensitive time window for redecoration-associated exposure.

2. Material and methods

2.1. Study design

The present analysis was performed as a part of the LINA study (Lifestyle and Environmental Factors and their Influence on Newborn Allergy risk birth cohort study). This prospective population-based mother–child study was designed to investigate the influence of prenatal life style and environmental factors on newborn's health risks. 622 expecting mothers were recruited between the 20th and 34th weeks of gestation from May 2006 to November 2008 in the city of Leipzig, Germany. Mothers suffering from autoimmune diseases or infections during pregnancy were excluded (Herberth et al., 2011). Children from this study were followed up once a year with questionnaire evaluations, clinical examinations and indoor measurements. Participation in the study was voluntary. Informed consent was obtained from the parents of all children. The study was approved by the Ethics Committees of the University of Leipzig (file reference 046-2006).

2.2. Questionnaire evaluation

At the end of gestation, mothers answered a questionnaire with standardized items on parents' history of atopic diseases (asthma, atopic eczema or hay fever), and environmental indoor and outdoor exposures during pregnancy (smoking behavior, pet keeping, housing conditions). An additional questionnaire considering possible exposure sources within the first 12 months of infancy was filled out by the parents at children's age of one. At both time-points it was asked for renovation activities, mold, traffic exposure and noise pollution. In the second questionnaire parents additionally answered questions on symptoms and physician diagnosed diseases of the child during the first year of life.

2.3. Respiratory health of children

Respiratory health of children was assessed by asking for physician diagnosed obstructive bronchitis, non-obstructive bronchitis, or asthma within the first 12 months of infancy. Regarding wheezing the parents were asked for the occurrence of symptoms between the 1st and 3rd, the 4th and 6th or the 7th and 12th months of life. Reported wheeze in at least two periods were categorized as "recurrent wheeze", wheezing with medical treatment prescribed by a physician as "treated wheeze".

2.4. Redecoration activities

The following questions were used to assess indoor exposure during gestation resulting from renovation activities at home: 'Was your home painted during pregnancy?' If yes: 'Which kind of paint was used and in which trimester of gestation?' 'Did you get new furniture in your home

during pregnancy?' If yes: 'What is the furniture made of?: wooden material or flake board and in which trimester of gestation?' 'Was the floor covering in your home changed during pregnancy?' If yes: 'Of which material: parquet, laminate, wall to wall carpet or others and in which trimester of pregnancy?' 'Were adhesives used for floor covering?'

In the 12-month questionnaire similar items were used to obtain information regarding renovation activities during the first year of infancy.

2.5. Exposure to VOC

Indoor VOC concentrations were assessed using passive samplers in the family's apartment over a time of one month. The charcoal based passive diffusion samplers OVM 3500 (3M Company, Canada) were placed in the middle of the room at 1.5–2 m height both in the 34th week of gestation and at the end of the first year of life. During pregnancy, the passive samplers were placed in the sleeping room or the living room of the mother. In the first year of life, the measurement was carried out in the child's bedroom and in the living room or alternatively in the room where the child preferred to stay in the daytime if this was not the living room of the parents.

The total set of 87 VOCs included 16 aromatic compounds, 15 chlorinated hydrocarbons, 13 alkanes, 11 esters, 7 aldehydes, 5 ketones, and further compounds (Supplementary material: List of VOC). Chemical analysis and calculation of the concentrations of VOCs per cubic meter of indoor air were described in Lehmann et al. (2001).

2.6. Exposure to tobacco smoke

Levels of tobacco smoke exposure were classified using cotinine concentrations in maternal urine collected in the 36th week of gestation in relation to creatinine concentrations (μg cotinine/g creatinine).

Cotinine was analyzed after dichloromethane extraction and chromatographic short separation with a Chromolith Speed ROD column (Merck) using turbo ion spray ionization with the LC/MS/MS device API 4000 by Applied Biosystems (29).

2.7. Statistical analysis

For statistical analyses the program package STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, USA) was used. Univariate and multivariate analyses were performed for binary disease outcomes using logistic regression and adjusted odds ratios were calculated.

Considered confounding variables were gender, season of birth, parents history of atopy, breast feeding, cat ownership, parental educational level, and smoking during pregnancy/ETS exposure at home (verified by maternal urinary cotinine concentration).

The non-parametric Mann–Whitney's *U*-test was used to identify indoor VOC concentrations in relation to renovation activities.

For assessing health risks related to VOC exposure regression analyses were performed based on VOC concentration quartiles (Herberth et al., 2009; Lehmann et al., 2002a).

3. Results

3.1. Description of study population

Initially, 629 mother–child pairs (including 7 twin pairs) participated in the LINA study. At children's first birthday 599 mothers (96.3%) and 606 children remained in the study. Major reason for drop out was families' relocation outside the study region. Incomplete questionnaire data and missing measurements of indoor VOC or urinary cotinine concentrations resulted in 465 mother–child pairs with complete data sets included in the presented analyses.

The description of the study population and the comparison with the total LINA cohort are given in Table 1. Percentages of boys and girls

Table 1
Characteristic of the analyzed sub-cohort and the overall LiNA cohort.

Variables	Analyzed sub-cohort		Total LiNA cohort		p-Value
	n	n/N (%)	n	n/N (%)	
		N = 465		N = 629	
<i>Gender</i>					
Male	235	(50.5)	327	(52.0)	0.64*
Female	230	(49.5)	302	(48.0)	
<i>Season of birth</i>					
Summer	260	(55.9)	358	(56.9)	0.74*
Winter	205	(44.1)	271	(43.1)	
<i>Parental history of atopy</i>					
None	155	(33.3)	212	(33.7)	0.69*
Single positive	229	(49.2)	296	(47.1)	
Double positive	81	(17.4)	121	(19.2)	
<i>Cat ownership</i>					
Yes	73	(15.7)	113	(17.9)	0.32*
No	392	(84.3)	516	(82.1)	
<i>Breastfeeding for 6 months</i>					
Yes	364	(78.3)	442	(76.1)	0.40*
No	101	(21.7)	139	(23.9)	
<i>Smoking in dwelling during pregnancy</i>					
Never	412	(88.6)	534	(84.9)	0.14*
Daily	26	(5.6)	48	(7.6)	
At least once per week	0		4	(0.6)	
Occasionally	27	(5.8)	43	(6.8)	
<i>Smoking in dwelling during 1st year</i>					
Never	445	(95.9)	568	(93.8)	0.39*
Daily	10	(2.1)	17	(2.8)	
At least once per week	2	(0.4)	2	(0.3)	
Occasionally	7	(1.5)	18	(3.0)	
Variables	Analyzed sub-cohort		Total LiNA cohort		p-Value
	n	µg/g creatinine median (IQR)	n	µg/g creatinine median (IQR)	
<i>Cotinine in maternal urine</i>					
34th week of gestation	1.92	(0.72; 5.13)	2.04	(0.77; 5.62)	0.06 [†]
End 1st year	1.37	(0.45; 4.29)	1.46	(0.48; 5.63)	0.02 [†]

* p-Value from the χ^2 test for cross table relationship.[†] p-Value from the Mann–Whitney U-test.

participating in this study are nearly equally distributed (50.5% vs. 49.5%). Fifty six percent of the children in this study were born in the summer and 44% in the winter time. The majority of children had a parental history of atopy (66.6% including 17.4% positive for both parents). Eighty nine percent and 96% of the parents reported that they did never smoke at home during the gestation and during the first year of life, respectively. Lower case numbers of reported smoking after birth correspond with lower maternal cotinine concentrations measured at children's age of one compared to pregnancy (1.92 vs. 1.37 µg/g creatinine).

For 102 children parents reported a physician diagnosed bronchitis during the first year of life, for 35 children an obstructive airway disease (Table 2). Symptoms of wheezing were reported for 58 children; 40 of them obtained a physician ordered medical treatment. Sixteen children had at least two wheezing episodes during the first year of life (recurrent wheeze).

Table 2
Frequency of respiratory diseases during 1st year of life.

Outcomes	n/N (%)
<i>Physician diagnosed</i>	
Bronchitis	102/465 (21.9)
Obstructive bronchitis	35/455 (7.7)
<i>Symptoms</i>	
Ever wheeze	58/453 (12.9)
Recurrent wheeze	16/441 (3.6)
<i>Physician treated wheeze</i>	40/464 (8.6)

3.2. Redecoration frequencies

The majority of parents redecorated their home during pregnancy (68%) and/or during first year of life (52%) (Table 3). The frequencies were highest for new furniture and painting and lower for floor covering. Single activities were less frequent than a combination of different renovation measures. In pregnancy, all redecoration activities were performed more frequently compared to the first year of life. For 135 of the

Table 3
Frequency of redecoration activities during gestation and 1st year of life.

Type of redecoration	Time of redecoration	
	During gestation	During 1st year
	n/N (%)	n/N (%)
<i>Any renovation</i>	319/465 (68.6)	243/465 (52.3)
<i>New furniture without other renovation activities</i>	204/465 (43.9)	183/456 (39.4)
<i>Painting without other renovation activities</i>	188/465 (40.4)	125/465 (26.9)
<i>Floor covering only or in combination with other renovation activities</i>		
All floor covering	76/465 (16.3)	68/465 (14.6)
Non-adhesive floor covering	48/465 (10.3)	37/465 (8.0)
Adhesive floor covering	28 (6.0)	10/465 (2.2)
<i>Type of floor covering</i>		
Laminate	32/465 (6.9)	26/465 (5.6)
Wall-to-wall carpet	36/465 (7.7)	19/465 (4.1)
Parquet	11/465 (2.4)	5/465 (1.1)
PVC	8/465 (1.7)	8/465 (1.7)
Others	18/465 (3.9)	10/465 (2.2)

Table 4a
Impact of the different renovation activities on the occurrence of physician treated wheeze during the 1st year of life.

Exposure	Frequency		OR (95% CI)	
	Ill/not exposed n/N (%) ^a	Ill/exposed n/N (%)	(Raw)	(Adjusted ^b)
<i>Any type of redecoration</i>				
During gestation	7/135 (5.2)	24/244 (9.8)	1.99 (0.84–4.76)	2.04 (0.78–5.28)
During 1st year	7/135 (5.2)	19/195 (9.7)	1.97 (0.81–4.84)	1.89 (0.71–5.06)
<i>New furniture</i>				
During gestation	7/135 (5.2)	18/203 (8.9)	1.78 (0.72–4.38)	1.94 (0.72–5.26)
During 1st year	7/135 (5.2)	15/142 (8.7)	2.16 (0.85–5.47)	2.26 (0.83–6.17)
<i>Painting</i>				
During gestation	7/135 (5.2)	22/188 (11.7)	2.42 (1.00–5.85)	2.35 (0.89–6.20)
During 1st year	7/135 (5.2)	14/118 (8.5)	2.46 (0.96–6.32)	2.53 (0.85–7.49)
<i>Floor covering</i>				
During gestation	7/135 (5.2)	13/86 (15.1)	3.77⁺ (1.43–9.92)	5.39⁺ (1.75–16.54)
During 1st year	7/135 (5.2)	9/58 (15.5)	n.a.	4.18 (0.40–43.70)

⁺ Significant with $p < 0.05$.

^a Frequencies refer to subset of the study population without any redecoration during gestation and 1st year of life $n = 135$.

^b Adjusted for gender, season of birth, parental atopy history, cat ownership, bronchitis, breastfeeding for 6 months, education of parents, and maternal urine cotinine values during gestation and at the end of the 1st year of life. Significant ORs are marked in bold font.

homes redecoration was reported neither during pregnancy nor during the first year of life.

Tobacco smoke exposure and redecoration frequency were not significantly correlated. Cotinine levels in the urine of mothers with and without redecoration did not differ, neither during pregnancy (median 1.91 $\mu\text{g/g}$ creatinine vs. 1.93 $\mu\text{g/g}$ creatinine, Mann–Whitney's U -test: $p = 0.88$) nor at children's age of one (median 1.27 $\mu\text{g/g}$ vs. 1.44 $\mu\text{g/g}$ creatinine; Mann–Whitney's U -test: $p = 0.42$).

3.3. Effects of redecoration on children's health

All respiratory outcomes shown in Table 2 were tested for possible associations with renovation activities during pregnancy or the first year of life. For bronchitis no effects were found. Only little effects were seen for obstructive bronchitis. Flooring during pregnancy as well as the use of dispersion paint were related to an increased risk for obstructive bronchitis (OR 4.39, 95% CI 1.01–19.05; OR 5.46, 95% CI 1.09–27.20, respectively). Furthermore, flooring during pregnancy (OR 5.20, 95% CI 1.77–15.25) and in particular wall-to-wall carpeting were

related to the occurrence of wheezing symptoms (ever) during the first year of life (OR 4.51, 95% CI 1.12–18.92).

The most consistent correlations were found for physician treated wheeze. Therefore, in the following only results for this outcome are shown (for insignificant results for all other outcomes see Table S1). While painting or new furniture showed no effect, floor covering during pregnancy resulted in an increased risk for treated wheeze during the first year of life. During the first year again neither painting nor new furniture altered the risk for treated wheeze. Although the odds ratio for floor covering during the first year was comparable to pregnancy there was also no significant effect for the postnatal exposure (Table 4a).

To control for the observed potentially stronger effect of the prenatal compared to the postnatal period, we repeated this analysis and excluded children exposed both in the pre- as well as the postnatal period (see Table S2 for numbers of affected cases). For children exposed during pregnancy but not thereafter, still a significant association between floor covering and physician treated wheeze was observed (adj OR 5.41, 95% CI 1.74–16.78, Table S3). Again, we found no significant effect

Table 4b
Type of floor covering and treated wheeze during the 1st year of life. Significant Odds ratios ($p < 0.05$) are shown in bold font.

Type of floor covering	Frequency		OR	
	Ill/not exposed ^a n/N (%)	Ill/exposed n/N (%)	(Raw)	(Adjusted ^b)
<i>During gestation</i>				
Parquet	7/135 (5.2)	1/11 (9.1)	1.83 (0.20–16.37)	5.78 (0.30–111.08)
Laminate	7/135 (5.2)	5/32 (15.6)	3.39 (1.00–11.47)	4.46 (1.01–19.63)
Wall-to-wall carpet	7/135 (5.2)	7/36 (19.4)	4.41 (1.44–13.56)	4.57 (1.14–18.39)
PVC	7/135 (5.2)	2/8 (25.0)	n.a.	24.7 (2.18–280.39)
Others	7/135 (5.2)	1/18 (5.6)	1.08 (0.12–9.29)	2.34 (0.19–29.29)
Adhesive floor covering	7/135 (5.2)	5/28 (17.9)	3.98 (1.16–13.61)	7.05 (1.61–30.92)
Non-adhesive floor covering	7/135 (5.2)	8/48 (16.7)	3.66 (1.25–10.71)	5.46 (1.44–20.62)
<i>During 1st year</i>				
Parquet	7/135 (5.2)	0/5 (0.0)	–	–
Laminate	7/135 (5.2)	4/26 (15.4)	3.32 (0.90–12.31)	2.44 (0.40–14.74)
Wall-to-wall carpet	7/135 (5.2)	2/19 (10.5)	2.15 (0.41–11.21)	0.98 (0.10–9.83)
PVC	7/135 (5.2)	3/8 (37.5)	n.a.	51.7 (3.21–833.2)
Others	7/135 (5.2)	2/10 (20.0)	4.57 (0.81–25.69)	1.53 (0.10–22.36)
Adhesive floor covering	7/135 (5.2)	1/10 (10.0)	2.03 (0.22–18.37)	1.18 (0.06–22.75)
Non-adhesive floor covering	7/135 (5.2)	6/37 (16.2)	3.45 (1.00–11.28)	2.49 (0.57–10.85)

^a Frequencies refer to subset of the study population without any redecoration during gestation and 1st year of life $n = 135$.

^b Adjusted for gender, season of birth, parental atopy history, cat ownership, bronchitis, breastfeeding for 6 months, education of parents, measured urinary cotinine values during gestation and at the end of the 1st year of life.

Table 4c

Impact of the different renovation activities on the occurrence of physician treated wheeze during the 1st year of life stratified by parental history of atopy. Significant odds ratios ($p < 0.05$) are shown in bold font.

Exposure	Adjusted OR [†]	
	(Without atopic disposition)	(With atopic disposition)
<i>Any type of redecoration</i>		
During gestation	1.29 (0.33–5.05)	2.80 (0.72–10.96)
During 1st year	1.51 (0.38–5.96)	2.49 (0.58–10.75)
<i>New furniture</i>		
During gestation	1.59 (0.36–7.12)	2.49 (0.59–10.51)
During 1st year	1.99 (0.49–8.10)	2.50 (0.52–12.15)
<i>Painting</i>		
During gestation	1.69 (0.42–6.76)	3.21 (0.80–12.93)
During 1st year	2.84 (0.61–13.13)	2.76 (0.56–15.61)
<i>Floor covering</i>		
During gestation	3.59 (0.64–20.224)	5.68 (1.17–27.53)
During 1st year	2.68 (0.12–58.84)	3.18 (0.20–49.79)

[†] Adjusted for gender, season of birth, cat ownership, bronchitis, breastfeeding for 6 months, education of parents, maternal urine cotinine values during gestation and at the end of the 1st year of life. Significant ORs are marked in bold font.

for floor covering only during the first year (adj OR 6.30, 95% CI 0.65–60.91, Table S3).

Since floor covering during pregnancy obviously contributed to the risk for treated wheeze, the impact of the type of flooring material was also investigated. During pregnancy, Laminate, wall-to-wall carpets and PVC flooring were found to be associated with treated wheeze (Table 4b).

Both, floor covering with and without the use of adhesives showed an increased risk for the occurrence of physician treated wheeze.

During the first year of life only the effect of PVC flooring remained significant. However, due to the limited case numbers ($n = 8$ during pregnancy or the first year of life) the results observed for PVC should be interpreted with caution. We have also looked for possible effects

of different types of paint but never found an impact on wheezing symptoms.

Additionally, we stratified the effect of renovation activities for parental history of atopy. Thereby it becomes obvious that the impact of floor covering activities during pregnancy on treated wheeze during the first year of life is only significant for the group of children with atopic predisposition (Table 4c). The same trend was observed when the different types of floor covering were considered. The usage of adhesives for floor covering, for example, increased the risk for wheeze after birth in children with (adj OR 14.49, 95% CI 1.95–122.97) but not without (adj OR 0.67, 95% CI 0.02–19.80) atopic predisposition.

3.4. Redecoration and VOC exposure levels

New flooring was accompanied with higher indoor VOC levels. For 6 VOCs (styrene, isopropylbenzene, ethylbenzene, decane, undecane, tridecane) consistently during pregnancy and the first year of life, significantly higher concentrations were found in households with new flooring compared to households without any redecoration. With exception of tridecane for all of these compounds the concentration differences were higher if adhesives for flooring were used.

Additionally, 14 VOCs were identified by Mann–Whitney's *U*-test that appeared in higher indoor concentrations when adhesives were used for floor covering (Tables 5a, 5b).

In the case of styrene, enhanced indoor concentration levels resulting from floor covering during pregnancy remained until children's age of one. For none of the other VOCs measured at children's age of one a correlation to the flooring activity during pregnancy was found (data not shown). The correlations between prenatal and postnatal VOC concentration were moderate (Table S4).

3.5. VOC exposure and respiratory health

For six of the flooring-related VOC an association with treated wheeze was observed. Styrene was the only VOC for that exposure during pregnancy as well as during the first year of life was related to an increased risk for wheeze. In addition to styrene, increased indoor

Table 5a

Indoor VOC concentrations related to floor covering.

VOC ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	No redecoration	Floor covering		p-Value
	n = 135	n = 76	Median conc. ratio	
<i>Related to flooring</i>				
Methylisobutylketone	0.21 (0.10; 0.45)	0.32 (0.14; 0.55)	1.52	0.050
Styrene	0.28 (0.12; 0.58)	0.42 (0.16; 1.20)	1.50	0.012*
Isopropylbenzene	0.10 (0.05; 0.18)	0.13 (0.07; 0.30)	1.30	0.009*
Ethylbenzene	0.74 (0.49; 1.13)	0.99 (0.55; 2.02)	1.33	0.020*
Decane	1.27 (0.58; 3.08)	1.79 (0.82; 4.08)	1.41	0.028*
Undecane	1.13 (0.76; 2.19)	1.64 (0.87; 3.54)	1.45	0.041*
Tridecane	0.84 (0.55; 1.38)	1.28 (0.54; 2.38)	1.52	0.017*
<i>Related to adhesives</i>				
Propylbenzene	0.29 (0.20; 0.45)	0.33 (0.20; 0.69)	1.14	0.126
o-Xylene	0.50 (0.33; 0.79)	0.60 (0.35; 0.96)	1.20	0.149
m + p-Xylene	1.52 (1.03; 2.39)	1.72 (1.22; 3.17)	1.13	0.059
4-Ethyltoluene	0.42 (0.27; 0.76)	0.48 (0.27; 1.06)	1.14	0.271
3-Ethyltoluene	0.19 (0.12; 0.33)	0.21 (0.11; 0.45)	1.10	0.244
2-Ethyltoluene	0.17 (0.11; 0.27)	0.18 (0.10; 0.41)	1.06	0.296
1,2,3-Trimethylbenzene	0.22 (0.11; 0.34)	0.22 (0.11; 0.46)	1.00	0.362
1,2,4-Trimethylbenzene	0.74 (0.41; 1.17)	0.79 (0.30; 1.67)	1.07	0.240
1,3,5-Trimethylbenzene	0.18 (0.11; 0.32)	0.22 (0.12; 0.48)	1.22	0.174
Octane	0.42 (0.24; 0.78)	0.54 (0.32; 0.91)	1.29	0.086
Nonane	0.51 (0.23; 1.12)	0.57 (0.31; 1.27)	1.12	0.182
3-Heptanone	0.53 (0.29; 0.71)	0.49 (0.30; 0.80)	0.92	0.519
Tetrahydrofuran	0.07 (0.007; 0.18)	0.09 (0.007; 0.30)	1.29	0.181
1-Butanol	8.09 (5.48; 10.78)	8.97 (6.43; 12.53)	1.11	0.077

Shown are medians and inter-quartile ranges together with the p-value from the Mann–Whitney *U*-test resulting from the comparison to the group without any renovation activities ($n = 135$).

* Significant with $p < 0.05$.

Table 5b

Indoor VOC concentrations related to floor covering with and without the use of adhesives. Shown are medians and inter-quartile ranges together with the p-value from the Mann–Whitney U-test resulting from the comparison to the group without any renovation activities (n = 135).

VOC ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Floor covering with adhesives			Floor covering without adhesives		
	n = 28	Median conc. ratio	p-Value	n = 48	Median conc. ratio	p-Value
<i>Related to flooring</i>						
Methylisobutylketone	0.31 (0.13; 0.86)	1.48	0.192	0.32 (0.14; 0.45)	1.52	0.089
Styrene	0.73 (0.13; 1.40)	2.61	0.010*	0.37 (0.17; 0.79)	1.32	0.129
Isopropylbenzene	0.24 (0.13; 0.78)	2.40	0.0001*	0.10 (0.06; 0.21)	1.00	0.555
Ethylbenzene	1.40 (0.57; 4.76)	1.90	0.004*	0.84 (0.55; 1.42)	1.14	0.285
Decane	2.64 (0.96; 8.07)	2.08	0.007*	1.57 (0.74; 3.20)	1.24	0.307
Undecane	2.35 (1.15; 6.42)	2.08	0.002*	1.36 (0.72; 3.19)	1.20	0.581
Tridecane	1.24 (0.60; 2.01)	1.48	0.081	1.30 (0.54; 2.44)	1.55	0.053
<i>Related to adhesives</i>						
Propylbenzene	0.57 (0.28; 1.12)	1.96	0.003*	0.31 (0.19; 0.45)	1.07	0.935
o-Xylene	0.70 (0.38; 2.08)	1.40	0.031*	0.49 (0.34; 0.88)	0.98	0.692
m + p-Xylene	1.77 (1.36; 6.65)	1.16	0.020*	1.68 (1.19; 2.67)	1.10	0.330
4-Ethyltoluene	0.66 (0.32; 1.98)	1.57	0.006*	0.43 (0.24; 0.61)	1.02	0.692
3-Ethyltoluene	0.37 (0.15; 0.90)	1.95	0.004*	0.19 (0.11; 0.29)	1.00	0.619
2-Ethyltoluene	0.32 (0.11; 1.04)	1.88	0.007*	0.16 (0.09; 0.27)	0.94	0.607
1,2,3-Trimethylbenzene	0.44 (0.13; 0.96)	2.00	0.017*	0.19 (0.11; 0.36)	0.86	0.637
1,2,4-Trimethylbenzene	1.34 (0.52; 3.31)	1.81	0.014*	0.69 (0.37; 0.96)	0.93	0.643
1,3,5-Trimethylbenzene	0.37 (0.13; 1.10)	2.05	0.005*	0.19 (0.11; 0.37)	1.06	0.854
Octane	0.70 (0.41; 1.50)	1.67	0.010*	0.47 (0.27; 0.79)	1.12	0.478
Nonane	1.04 (0.43; 3.21)	2.04	0.005*	0.46 (0.28; 0.84)	0.90	0.848
3-Heptanone	0.63 (0.38; 1.30)	1.19	0.035*	0.47 (0.26; 0.66)	0.88	0.521
Tetrahydrofuran	0.14 (0.02; 0.36)	2.00	0.041*	0.08 (0.007; 0.20)	1.14	0.740
1-Butanol	10.42 (6.68; 13.63)	1.29	0.047*	8.75 (6.03; 11.54)	1.08	0.389

* Significant with $p < 0.05$.

concentrations of ethylbenzene, tridecane, o-xylene, octane, and 1-butanol during pregnancy were also found to contribute to physician treated wheeze (Tables 6a, 6b and Table S5).

4. Discussion

Earlier studies gave evidence that VOC exposure may have an impact on the risk for wheeze in early childhood (Diez et al., 2000; Venn et al., 2003). In the present study we demonstrate that in particular floor

covering during pregnancy contribute to an increased risk for wheeze during the first 12 months after birth. Considering the atopic predisposition of the children we could show, that in particular high risk children with an atopic predisposition were affected.

Wall-to-wall-carpet, PVC material, and laminate seem to be the most relevant flooring materials in terms of the risk for wheeze. We could show that floor covering was associated with enhanced indoor concentrations of volatile organic compounds. For some of these VOC, among them styrene, also a significant association to the occurrence of

Table 6a

Association between treated wheezing and exposure to flooring-related VOC during pregnancy. Significant odds ratios ($p < 0.05$) are marked in bold font.

	Exposure during pregnancy				OR (95% CI) ^a
	n (ill)/N (%)				
	1st quartile	2nd quartile	3rd quartile	4th quartile	
<i>VOCs related to flooring</i>					
Methylisobutylketone	10 (8.7)	9 (7.8)	6 (5.2)	15 (12.8)	1.22 (0.89–1.67)
Styrene	8 (6.9)	6 (5.2)	13 (11.1)	13 (11.2)	1.5 (1.07–2.09)
Isopropylbenzene	10 (8.5)	6 (5.2)	15 (12.8)	9 (7.8)	1.26 (0.91–1.74)
Ethylbenzene	8 (6.9)	6 (5.1)	12 (10.3)	14 (12.1)	1.53 (1.11–2.12)
Decane	9 (7.8)	8 (6.9)	13 (11.3)	10 (8.5)	1.20 (0.88–1.65)
Undecane	8 (6.8)	10 (8.7)	13 (11.2)	9 (7.7)	1.27 (0.91–1.76)
Tridecane	9 (7.8)	5 (4.4)	11 (9.4)	15 (12.8)	1.38 (1.01–1.89)
<i>VOCs related to adhesives</i>					
Propylbenzene	9 (7.8)	8 (6.8)	15 (13.0)	8 (6.8)	1.21 (0.88–1.66)
o-Xylene	8 (6.9)	7 (6.0)	12 (10.3)	13 (11.2)	1.59 (1.13–2.23)
m + p-Xylene	8 (6.8)	7 (6.0)	16 (13.7)	9 (7.8)	1.38 (0.99–1.94)
4-Ethyltoluene	9 (7.7)	9 (7.7)	13 (11.2)	9 (7.7)	1.18 (0.85–1.64)
3-Ethyltoluene	10 (8.6)	10 (8.5)	9 (7.8)	11 (9.5)	1.16 (0.84–1.60)
2-Ethyltoluene	8 (6.9)	8 (6.8)	13 (11.3)	11 (9.4)	1.25 (0.90–1.72)
1,2,3-Trimethylbenzene	7 (6.0)	10 (8.7)	11 (9.4)	12 (10.3)	1.38 (0.99–1.92)
1,2,4-Trimethylbenzene	8 (6.9)	8 (6.8)	15 (13.0)	9 (7.7)	1.25 (0.90–1.72)
1,3,5-Trimethylbenzene	9 (7.7)	6 (5.2)	14 (12.0)	11 (9.5)	1.27 (0.92–1.75)
Octane	9 (7.7)	4 (3.4)	15 (13.0)	12 (10.2)	1.46 (1.04–2.04)
Nonane	9 (7.7)	10 (8.7)	13 (11.2)	8 (6.8)	1.09 (0.79–1.51)
3-Heptanone	10 (8.6)	8 (6.8)	7 (6.1)	15 (12.8)	1.28 (0.94–1.75)
Tetrahydrofuran	10 (8.6)	7 (6.0)	9 (7.7)	14 (12.1)	1.16 (0.85–1.60)
1-Butanol	2 (2.1)	7 (7.4)	7 (7.4)	12 (12.6)	1.97 (1.30–2.98)

^a Shown are the results from the regression model, adjusted for gender, season of birth, parental atopy history, cat ownership, bronchitis, breastfeeding for 6 months, education of parents, maternal urinary cotinine values during gestation and at the end of the 1st year of life. The ORs refer to the risk increase per quartile of VOC concentration (raw ORs see Table S5).

Table 6bAssociation between treated wheezing and exposure to flooring-related VOC during the first year of life. Significant odds ratios ($p < 0.05$) are marked in bold font.

	Exposure during the 1st year				OR (95% CI) ^a
	n (ill)/N (%)				
	1st quartile	2nd quartile	3rd quartile	4th quartile	
<i>VOCs related to flooring</i>					
Methylisobutylketone	7 (6.2)	9 (7.9)	5 (4.3)	16 (14.2)	1.54 (1.09–2.17)
Styrene	9 (7.9)	5 (4.4)	7 (6.2)	16 (14.0)	1.62 (1.15–2.28)
Isopropylbenzene	11 (9.7)	4 (3.5)	12 (10.6)	10 (8.8)	1.22 (0.87–1.72)
Ethylbenzene	7 (6.1)	11 (9.6)	8 (7.0)	11 (9.7)	1.28 (0.91–1.79)
Decane	7 (6.1)	14 (12.3)	5 (4.4)	11 (9.7)	1.07 (0.77–1.51)
Undecane	10 (8.8)	10 (8.8)	9 (7.9)	8 (7.1)	0.96 (0.69–1.33)
Tridecane	8 (7.1)	6 (5.2)	12 (10.6)	11 (9.7)	1.27 (0.91–1.77)
<i>VOCs related to adhesives</i>					
Propylbenzene	8 (7.1)	10 (8.8)	13 (11.3)	6 (5.3)	1.22 (0.87–1.72)
o-Xylene	7 (6.1)	12 (10.5)	9 (8.0)	9 (7.9)	1.19 (0.84–1.68)
m + p-Xylene	9 (7.9)	7 (6.1)	12 (10.6)	9 (7.9)	1.21 (0.87–1.70)
4-Ethyltoluene	8 (7.1)	12 (10.4)	10 (8.8)	7 (6.2)	1.08 (0.77–1.52)
3-Ethyltoluene	12 (10.5)	8 (7.1)	9 (7.9)	8 (7.0)	0.96 (0.68–1.34)
2-Ethyltoluene	9 (7.9)	10 (8.8)	12 (10.5)	6 (5.3)	0.95 (0.68–1.34)
1,2,3-Trimethylbenzene	6 (5.3)	10 (8.9)	15 (13.0)	6 (5.3)	1.02 (0.73–1.42)
1,2,4-Trimethylbenzene	10 (8.8)	10 (8.8)	13 (11.4)	4 (3.5)	0.89 (0.63–1.25)
1,3,5-Trimethylbenzene	8 (7.1)	12 (10.4)	12 (10.5)	5 (4.4)	0.98 (0.70–1.37)
Octane	6 (5.2)	17 (15.0)	6 (5.2)	8 (7.1)	1.00 (0.71–1.39)
Nonane	10 (8.8)	11 (9.7)	6 (5.2)	10 (8.8)	0.97 (0.69–1.36)
3-Heptanone	8 (7.0)	8 (7.0)	11 (9.6)	10 (8.8)	1.25 (0.89–1.75)
Tetrahydrofuran	5 (4.4)	8 (7.0)	13 (11.4)	11 (9.6)	1.16 (0.82–1.65)
1-Butanol	6 (6.8)	12 (13.5)	4 (4.5)	3 (3.4)	0.81 (0.51–1.29)

^a Shown are the results from the regression model, adjusted for gender, season of birth, parental atopy history, cat ownership, bronchitis, breastfeeding for 6 months, education of parents, maternal urinary cotinine values during gestation and at the end of the 1st year of life. The ORs refer to the risk increase per quartile of VOC concentration (raw ORs see Table 5S).

wheezing symptoms was found. Compared to pregnancy, exposure during the first 12 months after birth was less important.

4.1. Redecoration and health effects

We investigated effects of redecoration at home on different respiratory outcomes in the first year of life. In the present study, we found significant associations with wheezing and in particular wheezing with medical treatment for children with an atopic predisposition. The observed effects were restricted to floor covering, painting was less relevant. A former study in Leipzig performed more than ten years ago with exposure assessment after birth found effects also for painting and respiratory outcomes during the first 12 months (Diez et al., 2000) in children at risk for atopy. Missing effects for painting in the present analysis might be explained by an altered exposure situation due to the availability of new/other paints emitting less amounts and different patterns of VOCs.

A major aim of our study was to identify sensitive time windows of exposure with regard to the risk of respiratory outcomes. The design of the LINA study with extensive exposure assessments before and after birth gives the unique opportunity to compare impacts of exposure during pregnancy and the first year of life on respiratory outcomes in children. In the present analyses, we found significant effects mainly for exposure in the prenatal period. Floor covering during the first year of life did not affect respiratory health of children with the exception of PVC flooring. Only for this type of flooring an additional effect was seen for the postnatal period, which however has to be interpreted with caution due to the low number of exposed children. Thus, pregnancy seems to be a more susceptible exposure period than the first year of life. An additional analysis based on children that were only exposed in one period but not in the other may support this result.

We could earlier show that renovation during pregnancy and in particular floor covering is related to an altered maturation of the immune response in the prenatal period. Within our LINA study we observed a stronger Th2 response in the cord blood of children exposed to floor

covering and PVC material (Herberth et al., 2013). Comparable results were already found earlier within a further birth cohort (Lehmann et al., 2002a). Thus, there is evidence that maternal exposure to indoor VOC could contribute to early programming of children's immune system toward a higher disease risk.

Here we showed that in particular children with an atopic predisposition have a higher risk to develop wheezing symptoms during the first year of life as a consequence of floor covering in the prenatal period. It has already been reported that an atopic predisposition affects the maturation of the immune response during the fetal period resulting in a Th2 skewed immune response at the time of birth with higher IL-4 and lower IFN- γ levels (Lehmann et al., 2002a). This fact may help to understand why in our study children with an atopic predisposition responded stronger to prenatal floor covering-related exposure. Children with a stronger Th2 background might respond more susceptible to environmental exposure that drives the immune response further into a Th2 direction.

By trend, the OR for physician treated wheezing related to flooring during pregnancy was higher with use of adhesives than without use of adhesives (Table 4b). This finding might be explained by an increased VOC exposure resulting from the additional use of adhesives as shown in earlier studies (Wilke et al., 2003, 2004). Nevertheless, as shown for wall-to-wall carpeting and PVC flooring, there seems to be an additional impact of the flooring material without using adhesives. Respiratory effects resulting from PVC flooring (Arad et al., 1991; Jaakkola and Knight, 2008; Kim et al., 2007) and the toxicological impact of PVC emissions (Bönisch et al., 2012; Detwiler-Okabayashi and Schaper, 1995; Schaper et al., 1994) were already described in earlier studies.

4.2. Redecoration-associated VOCs and health effects

Floor covering was associated with the occurrence of a characteristic pattern of VOCs in the apartments. The use of adhesives is known to further increase VOC exposure (Wilke et al., 2003, 2004). We assessed the impact of those VOCs found in relation to floor covering during pregnancy on treated wheeze and found a risk elevation for styrene,

ethylbenzene, octane, 1-butanol, and o-xylene. The effect of VOCs on wheeze was less obvious when exposure during the first year was considered. Only for styrene exposure in the first year a significant effect on treated wheeze remained. Other studies have already described effects of VOC exposure on wheezing symptoms in older children (Venn et al., 2003). This is the first study that reported significant impacts of VOC exposure around birth on early wheeze.

Results from experimental studies may help to understand the mechanisms responsible for the induction of airway inflammation by VOCs. Styrene and other aromatic VOCs have been shown to cause oxidative stress in human lung epithelial cells. As a consequence, redox-sensitive intracellular signaling pathways (NF- κ B, p38 MAPK) are activated leading to the release of inflammatory mediators such as the monocyte chemo-attractant protein-1 (MCP-1), interleukin-8 (IL-8), and prostaglandins (Conti and DiGioacchino, 2001; Feltens et al., 2010; Fischader et al., 2008; Mogel et al., 2011; Moore and Peebles, 2006; Roder-Stolinski et al., 2008; Röder-Stolinski et al., 2008). These mediators are involved in the pathology of lung diseases and were found in increased concentrations in the sputum, blood or BAL of children with wheezing symptoms (Krawiec et al., 2001). In addition to the induction of an inflammatory response in lung epithelial cells aromatic VOCs have been shown to induce Th2-driven immune responses, allergic sensitization and allergic airway inflammation (Herberth et al., 2011; Lehmann et al., 2001) and also exacerbation of asthmatic symptoms in children (Delfino et al., 2003; Hulin et al., 2010).

After observing PVC-related wheezing symptoms within our LINA study we have established a murine asthma model and tested the impact of PVC material itself as well as selected VOCs released from PVC on the occurrence of asthma symptoms in the animal model. We could show that exposure to PVC or PVC-related VOCs enhanced the asthma development by affecting dendritic cell function that resulted in a decreased Th1 differentiation and by inducing oxidative stress in the lung (Bönisch et al., 2012). These results from the animal model support our epidemiological data showing an impact of PVC flooring on wheezing symptoms.

4.3. Strengths and limitations

The strength of our study is that in addition to questionnaire evaluation also the exposure to VOCs in the apartments of the study participants was measured. Furthermore, recruitment of the mothers already during pregnancy gave us the opportunity to characterize the prenatal exposure in detail and to compare the relevance of pre- and postnatal exposures. However, our study has also some limitations. The number of exposed children for certain types of floor covering was low, thus the obtained results have to be interpreted carefully. A general weakness of the LINA study is the potential bias by high rates of participating atopic parents (66.8%) who may have had special interest in the topic of the study. We have considered this point by always including the parental atopy history as confounding variable in the regression models.

Parental reported wheezing in children may not adequately reflect doctor's confirmed wheezing (Saglanı et al., 2005) whereas doctor's diagnosis of wheezing is associated with pathological (Saglanı and Bush, 2007) and physiological (Kotaniemi-Syrjanen et al., 2007) evidence of lower airway irregularities. In Germany, medical treatment of wheezing requires a prescription by a physician. In our study, we investigated wheezing with physician ordered medical treatment. This may have considerably lowered the number of misclassifications.

The design of our study is not suitable to answer the question on causal pathogenic mechanisms responsible for respiratory effects in children after VOC exposure in the prenatal period. Whether maternal chemical exposure has affected child's lung maturation already in the prenatal period, or whether remaining VOC concentrations resulting from floor covering during pregnancy were responsible for the

development of lung inflammation after birth, or both together, can only be speculated. Until now, the decay of VOC concentrations after renovation activity is not well described. Moreover, indoor measurements were performed with different time delays after redecoration activities. Thus, the measured concentrations were just proxies for experienced higher exposure concentrations.

5. Conclusions

5.1. Redecoration of homes – important or negligible with respect to public health?

The total public health impact of a specific exposure is determined by the severity of the induced illness, the sensitivity of individuals against the exposure, the number of people affected, the exposure concentrations, and the exposure time. Floor covering during pregnancy is very common (at least in Germany). One of three children is exposed to redecoration activities. For rather heavy wheezing needing medical treatment, we found a risk increase after floor covering during pregnancy in comparison with children whose parents did not redecorate. Germany has a population of 683,350 children younger than 1 year (December 2008; Statista GmbH, Hamburg). According to the findings of this study and using the frequency of flooring during pregnancy from the LINA cohort, a rough estimation results in around 20,000 cases of wheezing with necessary medical treatment that could be prevented in Germany yearly if parents would avoid new flooring during the sensitive gestation period. Similar public health effects may be assumed for other countries with western life style and moderate or northern climate. Taking these facts into account, redecoration associated indoor exposure is of considerable importance for public health. Hence, redecoration and especially floor covering should precautionary be avoided at least during the prenatal period and in families with atopic disposition.

Acknowledgments

We thank all LINA subjects for participation in the study and Melanie Nowak for her study organization assistance. The LINA study was supported by Helmholtz institutional funding (Helmholtz Centre for Environmental Research – UFZ).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2014.08.013>.

References

- Arad M, Epstein Y, Royburt M, Berkenstadt H, Alpert G, Shemer J. Physiological assessment of the passive children's hood. *Isr J Med Sci* 1991;27:643–7.
- Bönisch U, Böhme A, Kohajda T, Mogel I, Schütze N, von Bergen M, et al. Volatile organic compounds enhance allergic airway inflammation in an experimental mouse model. *PLoS ONE* 2012;7:e39817.
- Conti P, DiGioacchino M. MCP-1 and RANTES are mediators of acute and chronic inflammation. *Allergy Asthma Proc* 2001;22:133–7.
- Delfino RJ, Gong Jr H, Linn WS, Pellizzari ED, Hu Y. Asthma symptoms in Hispanic children and daily ambient exposures to toxic and criteria air pollutants. *Environ Health Perspect* 2003;111:647–56.
- Detwiler-Okabayashi K, Schaper M. Evaluation of respiratory effects of thermal decomposition products following single and repeated exposures of guinea pigs. *Arch Toxicol* 1995;69:215–27.
- Diez U, Kroessner T, Rehwagen M, Richter M, Wetzig H, Schulz R, et al. Effects of indoor painting and smoking on airway symptoms in atopy risk children in the first year of life results of the LARS-study. Leipzig Allergy High-Risk Children Study. *Int J Hyg Environ Health* 2000;203:23–8.
- Ernstgard L, Lof A, Wieslander G, Norback D, Johanson G. Acute effects of some volatile organic compounds emitted from water-based paints. *J Occup Environ Med* 2007;49:880–9.
- Eyers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2011;41:482–9.

- Feltens R, Mogel I, Roder-Stolinski C, Simon JC, Herberth G, Lehmann I. Chlorobenzene induces oxidative stress in human lung epithelial cells in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010;242:100–8.
- Fischader G, Roder-Stolinski C, Wichmann G, Nieber K, Lehmann I. Release of MCP-1 and IL-8 from lung epithelial cells exposed to volatile organic compounds. *Toxicol In Vitro* 2008;22:359–66.
- Gehring U, Pattenden S, Slachtova H, Antova T, Braun-Fahrlander C, Fabianova E, et al. Parental education and children's respiratory and allergic symptoms in the Pollution and the Young (PATY) study. *Eur Respir J* 2006;27:95–107.
- Gilliland FD, Li YF, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environment following home renovations. *Indoor Air* 2010;20:141–6.
- Henderson J, Sherriff A, Farrow A, Ayres JG. Household chemicals, persistent wheezing and lung function: effect modification by atopy? *Eur Respir J* 2008;31:547–54.
- Herberth O, Matsysik S. Decreasing concentrations of volatile organic compounds (VOC) emitted following home renovations. *Indoor Air* 2010;20:141–6.
- Herberth G, Gubelt R, Roeder S, Kraemer U, Schins R, Diez U, et al. Increase of inflammatory markers after indoor renovation activities: The LISA birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20(6):563–70.
- Herberth G, Hinz D, Roder S, Schlink U, Sack U, Diez U, et al. Maternal immune status in pregnancy is related to offspring's immune responses and atopy risk. *Allergy* 2011;66:1065–74.
- Herberth G, Herzog T, Hinz D, Röder S, Schilde M, Sack U, et al. Renovation activities during pregnancy induce a Th2 shift in fetal but not in maternal immune system. *Int J Hyg Environ Health* 2013;216:309–16.
- Hulin M, Caillaud D, Annesi-Maesano I. Indoor air pollution and childhood asthma: variations between urban and rural areas. *Indoor Air* 2010;20:502–14.
- Jaakkola JJ, Knight TL. The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2008;116:845–53.
- Jedrychowski WA, Perera FP, Maugeri U, Mroz E, Klimaszewska-Rembiasz M, Flak E, et al. Effect of prenatal exposure to fine particulate matter on ventilatory lung function of preschool children of non-smoking mothers. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010;24:492–501.
- Jensen LK, Larsen A, Molhave L, Hansen MK, Knudsen B. Health evaluation of volatile organic compound (VOC) emissions from wood and wood-based materials. *Arch Environ Health* 2001;56:419–32.
- Kim JI, Elfman L, Mi Y, Wieslander G, Smedje G, Norback D. Indoor molds, bacteria, microbial volatile organic compounds and plasticizers in schools – associations with asthma and respiratory symptoms in pupils. *Indoor Air* 2007;17:153–63.
- Kim JH, Kim KH, Woo HY, Shim JY. Maternal cytokine production during pregnancy and the development of childhood wheezing and allergic disease in offspring three years of age. *J Asthma* 2008;45:948–52.
- Kotaniemi-Syrjänen A, Malmberg LP, Pelkonen AS, Malmstrom K, Makela MJ. Airway responsiveness: associated features in infants with recurrent respiratory symptoms. *Eur Respir J* 2007;30:1150–7.
- Krawiec ME, Westcott JY, Chu HW, Balzar S, Trudeau JB, Schwartz LB, et al. Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1338–43.
- Lanero E, Wickman M, Pershagen G, Nordvall L. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir Res* 2006;7:3.
- Lehmann I, Rehwagen M, Diez U, Seiffart A, Rolle-Kampczyk U, Richter M, et al. Enhanced in vivo IgE production and T cell polarization toward the type 2 phenotype in association with indoor exposure to VOC: results of the LARS study. *Int J Hyg Environ Health* 2001;204:211–21.
- Lehmann I, Thielke A, Rehwagen M, Rolle-Kampczyk U, Schlink U, Schulz R, et al. The influence of maternal exposure to volatile organic compounds on the cytokine secretion profile of neonatal T cells. *Environ Toxicol* 2002a;17:203–10.
- Lehmann I, Thielke A, Weiss M, Schlink U, Schulz R, Diez U, et al. T cell reactivity in neonates from an East and a West German city – results of the LISA study. *Allergy* 2002b;57:129–36.
- Lehmann I, Roder-Stolinski C, Nieber K, Fischader G. In vitro models for the assessment of inflammatory and immuno-modulatory effects of the volatile organic compound chlorobenzene. *Exp Toxicol Pathol* 2008;60:185–93.
- Litonjua AA, Rifas-Shiman SL, Ly NP, Tantisira KG, Rich-Edwards JW, Camargo Jr CA, et al. Maternal antioxidant intake in pregnancy and wheezing illnesses in children at 2 y of age. *Am J Clin Nutr* 2006;84:903–11.
- Magnusson LL, Wennborg H, Bonde JP, Olsen J. Wheezing, asthma, hay fever, and atopic eczema in relation to maternal occupations in pregnancy. *Occup Environ Med* 2006;63:640–6.
- Mogel I, Baumann S, Bohme A, Kohajda T, von Bergen M, Simon JC, et al. The aromatic volatile organic compounds toluene, benzene and styrene induce COX-2 and prostaglandins in human lung epithelial cells via oxidative stress and p38 MAPK activation. *Toxicology* 2011;289:28–37.
- Moore ML, Peebles Jr RS. Update on the role of prostaglandins in allergic lung inflammation: separating friends from foes, harder than you might think. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1036–9.
- Moshhammer H, Hoek G, Luttmann-Gibson H, Neuberger MA, Antova T, Gehring U, et al. Parental smoking and lung function in children: an international study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1255–63.
- Pappas GP, Herbert RJ, Henderson W, Koenig J, Stover B, Barnhart S. The respiratory effects of volatile organic compounds. *Int J Occup Environ Health* 2000;6:1–8.
- Robison RG, Kumar R, Arguelles LM, Hong X, Wang G, Apollon S, et al. Maternal smoking during pregnancy, prematurity and recurrent wheezing in early childhood. *Pediatr Pulmonol* 2012;666–73.
- Röder-Stolinski C, Fischäder G, Oostingh GJ, Eder K, Duschl A, Lehmann I. Chlorobenzene induces the NF- κ B and p38 MAP kinase pathways in lung epithelial cells. *Inhal Toxicol* 2008;20:813–20.
- Roder-Stolinski C, Fischader G, Oostingh GJ, Feltens R, Kohse F, von Bergen M, et al. Styrene induces an inflammatory response in human lung epithelial cells via oxidative stress and NF-kappaB activation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;231:241–7.
- Saglani S, Bush A. The early-life origins of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:83–90.
- Saglani S, McKenzie SA, Bush A, Payne DN. A video questionnaire identifies upper airway abnormalities in preschool children with reported wheeze. *Arch Dis Child* 2005;90:961–4.
- Schaper MM, Thompson RD, Detwiler-Okabayashi KA. Respiratory responses of mice exposed to thermal decomposition products from polymers heated at and above workplace processing temperatures. *Am Ind Hyg Assoc J* 1994;55:924–34.
- Schlink U, Thiem A, Kohajda T, Richter M, Strebel K. Quantile regression of indoor air concentrations of volatile organic compounds (VOC). *Sci Total Environ* 2010;408:3840–51.
- Tsai CH, Huang JH, Hwang BF, Lee YL. Household environmental tobacco smoke and risks of asthma, wheeze and bronchitic symptoms among children in Taiwan. *Respir Res* 2010;11:11.
- Venn AJ, Cooper M, Antoniak M, Laughlin C, Britton J, Lewis SA. Effects of volatile organic compounds, damp, and other environmental exposures in the home on wheezing illness in children. *Thorax* 2003;58:955–60.
- Wieslander G, Norback D, Björnsson E, Janson C, Boman G. Asthma and the indoor environment: the significance of emission of formaldehyde and volatile organic compounds from newly painted indoor surfaces. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;69:115–24.
- Wilke O, Jann O, Brodner D. VOC- and SVOC-emissions from flooring structures and materials used. *Gefahrstoffe Reinhalt. Luft* 2003;63:92–8.
- Wilke O, Jann O, Brodner D. VOC- and SVOC-emissions from adhesives, floor coverings and complete floor structures. *Indoor Air* 2004;14(Suppl. 8):98–107.
- Zhao Z, Zhang X, Liu R, Norback D, Wieslander G, Chen J, et al. Prenatal and early life home environment exposure in relation to preschool children's asthma, allergic rhinitis and eczema in Taiyuan, China. *Chin Sci Bull* 2013;58:4245–51.

3. Zusammenfassung

Pränataler Einfluss flüchtiger organischer Verbindungen (VOC) durch Renovierungsarbeiten während der Schwangerschaft auf die Entstehung obstruktiver Atemwegserkrankungen im frühen Kindesalter

eingereicht von: Annegret Weller, 23.05.1984

angefertigt an der Universität Leipzig, Institut für Immunologie Leipzig

betreut von Prof.Dr.med. Ulrich Sack

Ko-Betreuer: Dr. Dr. Ulrich Franck, Helmholtz Zentrum für Umweltforschung Leipzig und Prof. Dr. med. Michael Borte, Klinikum St. Georg gGmbH, Immundefektzentrum

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer Mutter -Kind -Kohortenstudie LiNA (Lebensstil und Umweltfaktoren und deren Einfluss auf das Neugeborenen-Allergierisiko), deren Ziel es ist, komplexe Expositionen gegenüber verschiedener Umweltbelastungen, insbesondere Chemikalien und deren Auswirkungen auf den Organismus zu betrachten. Viele Forschungsergebnisse lassen vermuten, dass gerade die Schwangerschaft ein sensibles Zeitfenster darstellt, in dem die pränatale Entwicklung des Kindes prädisponierend für das Auftreten bestimmter allergischer Krankheiten sein kann.

Die Aufgabe dieser Arbeit bestand in einer epidemiologischen Untersuchung des Einflusses bestimmter Renovierungsmaßnahmen wie Malerarbeiten, Verlegen eines neuen Fußbodens und Aufstellen neuer Möbel während der Schwangerschaft bzw. im 1. Lebensjahr des Kindes auf die Ausbildung respiratorischer Erkrankungen des einjährigen Kindes.

- Das Verlegen von Fußboden, sowie Malerarbeiten während der Schwangerschaft zeigten eine Risikoerhöhung an einer obstruktiven Bronchitis im ersten Lebensjahr zu erkranken (OR 4.39, 95% CI 1.01-19.05; OR 5.46, 95% CI 1.09-27.20).

- Das Verlegen von neuem Fußboden während der gesamten Schwangerschaft korrelierte als einzige Renovierungsaktivität signifikant positiv mit „behandlungsbedürftigem Giemen“ im ersten Lebensjahr (OR= 5.20, 95% CI 1.8-15.2).
- Insbesondere das Verlegen von Laminatboden (OR= 4.46, 95% CI 1.01-19.63), Teppichboden (OR= 4.57 CI 1.14-18.39) und PVC Boden (OR= 24.7, 95% CI 2.18-280.39) zeigte eine Risikoerhöhung an „behandlungsbedürftigem Giemen“ zu erkranken.
- Das Verlegen neuer Fußböden mit und ohne Gebrauch von Klebstoffen war advers mit dem Auftreten von behandlungsbedürftigem Giemen assoziiert.
- Kindern mit atopischer Familienanamnese haben ein fünffaches Risiko an „behandlungspflichtigem Giemen“ zu erkranken (OR= 5.68, 95% CI 1.17-27.53), wenn während der Schwangerschaft neuer Fussboden verlegt wurde.
- Interessanterweise gab es keine signifikante Assoziation zwischen dem Verlegen eines neuen Fußbodenbelags im ersten Lebensjahr und dem Entstehen von „behandlungspflichtigem Giemen“.

Darüber hinaus verglichen wir die Renovierungsmaßnahmen mit den gemessenen VOC-Werten aus der elterlichen Wohnung, um einen möglichen Zusammenhang zwischen Renovierung und Schadstoffbelastung herstellen zu können.

- Die Konzentrationen von 6 VOC (Styrol, Isopropylbenzol, Ethylbenzol, Dekan, Undekan, Tridekan) waren in den Haushalten mit neuem Fußbodenbelag in der Schwangerschaft und im ersten Lebensjahr signifikant höher, als in den Haushalten, in denen nie renoviert wurde. Eine Konzentrationserhöhung ergab sich zudem wenn Kleber beim Verlegen des Fußbodens verwendet wurde.
- Wir fanden 14 VOC (Propylbenzol, o- Xylol, m+ p-Xylol, 4-Ethyltoluol, 3-Ethyltoluol, 2-Ethyltoluol, 1,2,3-Trimethylbenzol, 1,2,4-Trimethylbenzol, 1,3,5-Trimethylbenzol, Oktan, Nonan, 3-Heptanon, Tetrahydrofuran, 1-Butanol), deren Konzentrationen nach dem Verkleben des Fußbodens signifikant höher waren.
- Als einziges aromatisches VOC blieb Styrol die Verbindung, welche nach dem Verlegen von neuem Fußboden in der Schwangerschaft eine signifikante Konzentrationserhöhung im ersten Lebensjahr aufwies.

Schließlich wurde nach einer Korrelation zwischen den gefundenen VOC-Werten und dem Auftreten von respiratorischen Erkrankungen innerhalb einer Querschnittspopulation der einjährigen Kinder gesucht.

- Für 6 VOC (Styrol, Ethylbenzol, Tridekan, o-Xylol, Oktan, 1-Butanol) konnten wir eine positive Assoziation mit „behandlungsbedürftigem Giemen“ nachweisen.
- Eine Belastung mit Styrol in der Schwangerschaft und im ersten Lebensjahr war mit einem erhöhten Risiko an „behandlungspflichtigem Giemen“ zu erkranken, assoziiert (OR= 1.5, 95% CI 1.07-2.09).

Vorangegangene Studien konnten bisher nur zeigen, dass eine Exposition mit VOC zu unmittelbaren Atemwegssymptomen bei Kindern führen kann. Diese Studie belegt den schädigenden Einfluss einer Belastung während der Schwangerschaft auf die respiratorische Gesundheit des Kindes im ersten Lebensjahr. Neuer Fußbodenbelag im Wohnumfeld von Schwangeren erhöht deutlich das Risiko von Kleinkindern an obstruktiven Atemwegssymptomen zu erkranken. Unsere Studie leistet hier einen wichtigen Beitrag zur Prävention umweltassoziierter Erkrankungen. Es ist deshalb von großer Bedeutung, Schwangere über potentielle pränatale Gesundheitsrisiken für ihr Kind aufzuklären. Demnach sollte eine offizielle Empfehlung ausgesprochen werden, auf aufwendige Renovierungsarbeiten während der Schwangerschaft und vor allem auf das Verlegen von neuem Fußboden zu verzichten. Dadurch könnten ca. 20.000 Fälle von behandlungspflichtigem Giemen im Kleinkindalter vermieden werden.

4. Literaturverzeichnis

- [1] Brasche, S. & Bischof, W., 2005. Daily time spent indoors in German homes--baseline data for the assessment of indoor exposure of German occupants. *Int.J.Hyg.Environ.Health*, 208(4), 247-253.
- [2] Herbarth O., Matysik S., 2010. Decreasing concentrations of volatile organic compounds (VOC) emitted following home renovations. *Indoor Air*, 20: 141:6.
- [3] Herberth, G. u. a., 2009a. Increase of inflammatory markers after indoor renovation activities: the LISA birth cohort study. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 20(6), 563-570.
- [4] Lehmann, I. u. a., 2002. T cell reactivity in neonates from an East and a West German city--results of the LISA study. *Allergy*, 57(2), 129-136.
- [5] Lehmann, I. u. a., 2002a. The influence of maternal exposure to volatile organic compounds on the cytokine secretion profile of neonatal T cells. *Environ.Toxicol.*, 17(3), 203-210.
- [6] Lehmann, I. u. a., 2001. Enhanced in vivo IgE production and T cell polarization toward the type 2 phenotype in association with indoor exposure to VOC: results of the LARS study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 204(4), 211-221.
- [7] Diez, U. u. a., 2000. Effects of indoor painting and smoking on airway symptoms in atopy risk children in the first year of life results of the LARS-study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 203(1), 23-28.
- [8] Wigle, D. u. a., 2007. Environmental hazards: evidence for effects on child health. *J.Toxicol.Environ.Health B Crit Rev.*, 10(1-2), 3-39.
- [9] Mendell, M., 2007. Indoor residential chemical emissions as risk factors for respiratory and allergic effects in children: a review. *Indoor.Air*, 17(4), 259-277.
- [10] Wieslander, G., Norbäck, D. & Edling, C., 1997. Airway symptoms among house painters in relation to exposure to volatile organic compounds (VOCS)--a longitudinal study. *The Annals of Occupational Hygiene*, 41(2), 155-166.
- [11] Wieslander, G., Norbäck, D., Björnsson, E. u. a., 1997. Asthma and the indoor environment: the significance of emission of formaldehyde and volatile organic compounds from newly painted indoor surfaces. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 69(2), 115-124.

- [12] Riojas-Rodriguez, H. u. a., 2001. Household firewood use and the health of children and women of Indian communities in Chiapas, Mexico. *Int.J.Occup.Environ.Health*, 7(1), 44-53.
- [13] Bateson, T. & Schwartz, J., 2008. Children's response to air pollutants. *J.Toxicol.Environ.Health A*, 71(3), 238-243.
- [14] Miller, M.D. & Marty, M.A., 2010. Impact of environmental chemicals on lung development. *Environmental Health Perspectives*, 118(8), 1155-1164.
- [15] Jang, A. u. a., 2007. Volatile organic compounds contribute to airway hyperresponsiveness. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 22(1), 8-12.
- [16] Norbäck, D. u. a., 1995. Asthmatic symptoms and volatile organic compounds, formaldehyde, and carbon dioxide in dwellings. *Occupational and Environmental Medicine*, 52(6), 388-395.
- [17] Fischäder, G. u. a., 2008. Release of MCP-1 and IL-8 from lung epithelial cells exposed to volatile organic compounds. *Toxicology in Vitro: An International Journal Published in Association with BIBRA*, 22(2), 359-366.
- [18] Yao, T. u. a., 2004. MCP-1 gene regulatory region polymorphism in Chinese children with mild, moderate and near-fatal asthma. *Allergy*, 59(4), 436-441.
- [19] Diez, U. u. a., 2003. Redecoration of apartments promotes obstructive bronchitis in atopy risk infants--results of the LARS Study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 206(3), 173-179.
- [20] Jaakkola, J.J.K. u. a., 2004. Asthma, wheezing, and allergies in Russian schoolchildren in relation to new surface materials in the home. *American Journal of Public Health*, 94(4), 560-562.
- [21] Rumchev, K., 2004. Association of domestic exposure to volatile organic compounds with asthma in young children. *Thorax*, 59(9), 746-751.
- [22] Wieslander, G. u. a., 1999. Inflammation markers in nasal lavage, and nasal symptoms in relation to relocation to a newly painted building: a longitudinal study. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 72(8), 507-515.
- [23] Lehmann, I., Thoenke, A., Weiss, M. u. a., 2002. T cell reactivity in neonates from an East and a West German city - results of the LISA study. *Allergy*, 57(2), 129-136.
- [24] Herberth, G. u. a., 2009b. Increase of inflammatory markers after indoor

renovation activities: the LISA birth cohort study. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 20(6), 563-570.

- [25] Aguilera, I. u. a., 2010. Prenatal exposure to traffic-related air pollution and ultrasound measures of fetal growth in the INMA Sabadell cohort. *Environmental Health Perspectives*, 118(5), 705-711.
- [26] Wang, L. & Pinkerton, K.E., 2007. Air pollutant effects on fetal and early postnatal development. *Birth Defects Research. Part C, Embryo Today: Reviews*, 81(3), 144-154.
- [27] Jedrychowski, W.A. u. a., 2010. Effect of prenatal exposure to fine particulate matter on ventilatory lung function of preschool children of non-smoking mothers. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 24(5), 492-501.
- [28] Jedrychowski, W. u. a., 2009. Early wheezing phenotypes and severity of respiratory illness in very early childhood: study on intrauterine exposure to fine particle matter. *Environment International*, 35(6), 877-884.
- [29] Pattenden, S. u. a., 2006. Parental smoking and children's respiratory health: independent effects of prenatal and postnatal exposure. *Tob. Control*, 15(4), 294-301.
- [30] Lehmann, I., Thielke, A., Rehwagen, M. u. a., 2002b. The influence of maternal exposure to volatile organic compounds on the cytokine secretion profile of neonatal T cells. *Environ Toxicol.*, 17(3), 203-210.
- [31] Abbas, A.K., Murphy, K.M. & Sher, A., 1996. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*, 383(6603), 787-793.
- [32] Tang, M.L.K. u. a., 1994. Reduced interferon-[gamma] secretion in neonates and subsequent atopy. *The Lancet*, 344(8928), 983-985.
- [33] Burbank AJ, Sood AK, Kesic MJ, Peden DB, Hernandez ML, 2017. Environmental determinants of asthma and allergy in early life. *J Allergy Clin Immunol.*, 140(1):1-12.
- [34] Gallant MJ, Ellis AK, 2020. Prenatal and early life exposure to indoor air-polluting factors and allergic sensitisation at 2 years of age. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 124(3):283-287.

Anlagen

Die LiNA-Studiengruppe vereint aktuell folgende Partner:

Department Umweltimmunologie, Helmholtz Zentrum für Umweltforschung Leipzig-Halle GmbH - UFZ (Herberth G, Röder S); Universität Leipzig, Medizinische Fakultät Kinderklinik (Kiess W, Jurkutat A); Universität Leipzig, Medizinische Fakultät, Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin (Sack U, Bauer K); Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Städtisches Klinikum „St. Georg“ Leipzig (Borte M, Diez U).

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder Geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

Hassfurt, den 23.11.2020

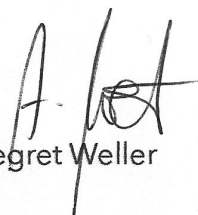
Annegret Weller


Spezifizierung des eigenen Beitrags

This dissertation was written in the form of a cumulative dissertation. I shared a first-authorship together with Dr. Dr. Ulrich Franck in the stated publication.

My contributions are presented as following:

- Review of recent literatures in the field of environmental health effects
- Data research, evaluation and interpretation of the results, presentation of findings and objectives
- Statistical analysis in cooperation with Dr. U. Franck


Annegret Weller


Dr. Dr. U. Franck

Spezifizierung des eigenen Beitrages

This dissertation was written in the form of a cumulative dissertation. I shared a co-authorship with the following authors in the stated publication.

My contributions are presented as following:

- Review of recent literatures in the field of environmental health effects
- Statistical analysis in cooperation with Dr. U. Franck
- Data documentation, evaluation and interpretation



Annegret Weller



Dr. Stefan Röder



Dr. Gunda Herberth

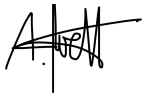
Dr. Kristin M. Junge

Spezifizierung des eigenen Beitrages

This dissertation was written in the form of a cumulative dissertation. I shared a co-authorship with the following authors in the stated publication.

My contributions are presented as following:

- Review of recent literatures in the field of environmental health effects
- Statistical analysis in cooperation with Dr. U. Franck
- Data documentation, evaluation and interpretation



Annegret Weller

Dr. Stefan Röder



Dr. Gunda Herberth

Dr. Kristin M. Junge

Spezifizierung des eigenen Beitrages

This dissertation was written in the form of a cumulative dissertation. I shared a co-authorship with the following authors in the stated publication.

My contributions are presented as following:

- Review of recent literatures in the field of environmental health effects
- Statistical analysis in cooperation with Dr. U. Franck
- Data documentation, evaluation and interpretation



Annegret Weller



Prof. Dr. M. Borte

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Annegret Weller
Geb.datum/-ort: 23.05.1984, Rodewisch
Familienstand: verheiratet
Kinder: Adam, 1.9.2015
Mina Liselotte, 25.08.2017

Schulbildung

1990-1994 Grundschole Auerbach
1994-2002 Wilhelm-Adolph-von-Trützschler Gymnasium Falkenstein
Abschluss: Allg. Hochschulreife
2002-2003 Auslandsjahr in Smithtown, NY, USA

Ausbildung

2004-2005 Ausbildung zur Gesundheits-und Krankenpflegerin
Rodewisch, Vogtland

Studium und beruflicher Werdegang

10/2005 Studium der Humanmedizin, Ernst Moritz Arndt Universität
Greifswald
05/2008 Erster Abschnitt der der ärztlichen Prüfung
05/ 2008-09/2008 Auslandsaufenthalt im Rahmen der Famulatur in Nicaragua
10/2008 Wechsel an die Medizinische Fakultät der Universität Leipzig
08/2010-02/2011 Beginn der vorliegenden Dissertation am Helmholtz Zentrum
für Umweltforschung UFZ Leipzig, Department für
Umweltimmunologie

02/2011-01/2012	Praktisches Jahr 1. Tertial: Innere Medizin, Klinikum Born 2. Tertial: Pädiatrie, Klinikum Borna 3. Tertial: Chirurgie, Kinderchirurgie Universitätsklinikum Leipzig
06/2012	Zweiter Abschnitts der ärztlichen Prüfung, Note: 2,0
01/2013 - 10/2014	Assistenzärztin für Pädiatrie, Kinderklinik Wernigerode
05/2015 - 08/2015	Wissenschaftlicher Mitarbeiterin bei BC Diabetes, Vancouver Kanada
11/2016 - 06/2017	Trainee im BC Children's Hospital Vancouver, Kanada Abt. für Hämatologie/ Onkologie
10/2018 - aktuell	Assistenzärztin in der kinderärztl. Praxis Dr. Behdjati-Lindner/ Rein ,Hassfurt

Danksagung

Ein herzlicher Dank geht an das Department für Umweltimmunologie für die Bereitstellung des Themas, die gute Betreuung und die hilfreichen Anregungen während meiner Zeit am UFZ! Insbesondere möchte ich mich bei Dr. Ulrich Franck für sein Engagement, seine fachliche Kompetenz und Geduld bedanken, mir die Welt der Statistik und Umweltepidemiologie in zahlreichen Gesprächen und Diskussionen näher zu bringen. Auch hier gilt mein Dank besonders Dr. Stefan Röder.

Ich danke Frau Prof. Irina Lehmann für ihre Unterstützung, den konstruktiven Austausch und ihre Ideen, wodurch sie maßgeblich diese Arbeit voran gebracht hat.

Ich bedanke mich bei Prof. Sack und Prof. Borte für ihre hilfsbereite und wissenschaftliche Betreuung.

Ich möchte an dieser Stelle auch meinen Eltern danken, die mich auf meinem bisherigen Lebensweg immer unterstützt haben, meinem Ehemann Guillaume, der viel für mich geopfert hat, und meinen tollen Kindern Adam und Mina.